PROTOCOLE

1. INFORMATIONS GENERALES

1.1. TITRE COMPLET

Anesthésie intraveineuse chez l'obèse : étude des posologies de propofol et de rémifentanil (étude multicentrique, prospective, ouverte comparant un groupe de patients obèses et un groupe de patients de poids normal)

Version 3 du 08 juillet 2008

Titre abrégé : Drone-Obésité

Numéro de code du protocole attribué par le promoteur : 2008/02

Numéro EudraCT : 2008-000537-22

1.2. PROMOTEUR DE L'ETUDE

Hôpital Foch, Unité de Recherche Clinique (Professeur Devillier), 92150 Suresnes

1.3. NOM ET QUALITE DE LA PERSONNE AUTORISEE–A SIGNER LE PROTOCOLE ET SES MODIFICATIONS EVENTUELLES AU NOM DU PROMOTEUR

Professeur Marc Fischler, Service d'Anesthésie, Hôpital Foch (coordinateur de la recherche)

1.4. NOM ET QUALITE DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL

Investigateur principal et Coordonnateur : Professeur Marc Fischler, Service d'Anesthésie, Hôpital Foch (tel 0146252442, fax 0146252088, courriel : m.fischler@hopital-foch.org)

Centres investigateurs et lieux de la recherche

- Service d'Anesthésie, Hôpital Foch, 92150 Suresnes (Médecins investigateurs : Dr Thierry Chazot, Dr Ngai Liu et Pr Marc Fischler)
- Département d'Anesthésie et de Réanimation, Hôpital Européen Georges Pompidou, 75015 Paris (Médecins investigateurs : Dr Dufourcq, Dr Estphan et Pr Journois)

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE

2.1. DENOMINATION ET DESCRIPTION DU OU DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Les médicaments objets de la recherche sont le propofol et le rémifentanil. Nous nous proposons de comparer leurs posologies dans deux populations d'opérés, un groupe de patients obèses (indice de masse corporelle supérieur à 30 Kg/m_) et un groupe de patients de poids normal (indice de masse corporelle compris entre 18 et 25 Kg/m_) appariés sur l'âge et le sexe. Ces agents seront administrés de manière automatisée pour assurer une anesthésie de profondeur similaire. Pour ce faire, nous utiliserons le système d'asservissement des perfusions de propofol et de rémifentanil à l'index bispectral (BIS), que nous avons validé [1,2].

2.2. RESUME DES RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES DISPONIBLES ET PERTINENTS AU REGARD DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE CONCERNEE

L'obésité est une maladie chronique d'étiologie multifactorielle qui est définie par un index de masse corporelle supérieur à 30 Kg/m_ [3].

La pharmacocinétique de nombreux médicaments est modifiée chez les patients obèses [4,5]. L'obésité s'accompagne d'une augmentation de la masse grasse et de la masse maigre. Cependant, le pourcentage de masse grasse par kilo de poids total augmente plus que ne le fait la masse maigre qui représente 20 à 40 % de l'excès de poids. Ceci conduit à une diminution relative du pourcentage de masse maigre et d'eau chez ces patients. Ces modifications de la répartition des différents tissus peuvent profondément modifier le volume de distribution des drogues anesthésiques. Par ailleurs, il existe une augmentation du volume sanguin et du débit cardiaque.

Les concentrations d'_1-glycoprotéine acide peuvent doubler chez le sujet obèse par rapport à celles observées chez les sujets de poids normal [6]. Ceci entraîne une diminution de la fraction libre, active, des agents faiblement basiques qui se lient à cette protéine (morphiniques en particulier).

Le foie des sujets obèses est significativement plus gros que celui des sujets de poids normal du fait d'une augmentation du nombre et de la taille des cellules parenchymateuses [7]. Cependant l'obésité entraîne une infiltration graisseuse du foie voire une fibrose hépatique qui peuvent compromettre le fonctionnement de cet organe alors même que les tests usuels de fonction hépatique sont normaux [8]. Il ne semble pas exister de modification du débit sanguin hépatique. La clairance hépatique est habituellement normale voire augmentée.

La taille des reins, comme celle de la plupart des autres organes, est augmentée chez l'obèse [9]. La clairance de la créatinine augmente proportionnellement avec l'augmentation de la masse grasse en raison d'une augmentation de la taille des reins, du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire [10].

2.2.1. Pharmacocinétique des agents anesthésiques intraveineux chez le patient obèse

2.2.1.1. Les hypnotiques

2.2.1.1.1. Le thiopental

Les modifications induites par l'obésité sur l'élimination du thiopental ont peu d'intérêt en pratique clinique dans la mesure où cet agent est administré en injection unique. Une grande enquête prospective sur les incidents respiratoires significatifs en salle de réveil a identifié séparément l'obésité et l'usage de thiopental comme des facteurs de risque d'hypoxémie postopératoire [11]. Il n'est peut être pas idéal dans ces conditions de proposer le thiopental comme agent d'induction de l'anesthésie chez l'obèse, surtout pour des actes de durée

relativement brève. Pour des actes supérieurs à une heure cependant, le thiopental peut être retenu dans une séquence d'induction rapide.

2.2.1.1.2. Le propofol

Son coefficient octanol/eau de 20 montre qu'il s'agit d'un agent liposoluble mais pas suffisamment pour s'accumuler dans le tissu adipeux. Le volume de distribution et la clairance étant étroitement corrélés avec le poids total, la demi-vie d'élimination est similaire entre obèses et non obèses. Ceci est retrouvé par Servin et coll. dont l'étude ne montre pas de signe d'accumulation ou de prolongation des effets du propofol chez des patients obèses comparativement à des sujets de poids normal lorsque la dose est adaptée au poids total [12]. Le schéma posologique de l'usage du propofol pour l'entretien de l'anesthésie dans cette population est donc proche en $mg.kg^{-1}$ de celui proposé chez le sujet de poids normal, alors qu'une titration s'impose pour l'induction.

L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) repose des modèles pharmacocinétiques calculés à partir de populations « normales » [13]. Ce mode de délivrance est préféré à une administration manuelle par une grande majorité des médecins anesthésistes-réanimateurs avec un meilleur contrôle de la profondeur de l'anesthésie [14]. Cependant, l'AIVOC accroît les posologies administrées de propofol [15] et les délais de réveil [14]. Ces données ont conduit à une réflexion concernant l'utilisation des modèles pharmacocinétiques usuels chez l'obèse et, plus simplement, le poids qui doit être indiqué. Le modèle de Marsh utilise le poids total mais n'a pas été validé pour des poids dépassant 150 kg. Il a été suggéré de calculer les posologies d'entretien de l'anesthésie par propofol en continu ou en AIVOC (modèle de Gepts) sur la base du poids corrigé (poids corrigé = poids idéal + (0,4 x excès de poids) [12]. Schnider et coll. préconisent l'utilisation de la masse maigre mais le calcul au-delà d'un certain poids peut aboutir à une valeur négative. Albertin et coll. [16] ont évalué récemment la performance de la formule du poids corrigé proposée par Servin et coll. [12] mais leur étude ne permet pas de définir d'une attitude clinique optimale.

2.2.1.2. Les morphinomimétiques

Ces agents sont liposolubles ; leurs profils pharmacocinétiques sont donc modifiés par l'obésité.

2.2.1.2.1. Fentanyl

Shibutani et coll. ont étudié l'influence du poids corporel sur la précision des concentrations prédites par les modèles de Shafer et de Scott-Stanski et ont montré que les deux modèles surestimaient la concentration de fentanyl chez les sujets en surpoids [17]. Après application d'une régression non linéaire entre l'erreur de performance des modèles et le poids total, des facteurs de correction ont été établis permettant de calculer un « poids pharmacocinétique » qui, lorsqu'il est utilisé à la place du poids total, permet une meilleure

précision des concentrations plasmatiques prédites par ces deux modèles. Le poids pharmacocinétique évolue de manière linéaire entre 52 et 100 kg pour s'infléchir entre 100 et 140 kg et atteindre un plateau entre 140 et 200 kg de poids total. Dans ce cas, la posologie de fentanyl peut être calculée sur un « poids pharmacocinétique » de 100 à 108 kg [17]. Salihoglu et coll. ont montré qu'une posologie de fentanyl, d'alfentanil et de rémifentanil, basée sur le poids corrigé, permettait d'intuber les patients obèses dans des conditions hémodynamiques acceptables [18].

2.2.1.2.2. Sufentanil

Il existe une augmentation importante de son volume de distribution, mais avec une distribution égale entre tissu maigre et tissu adipeux. La clairance plasmatique est identique entre obèses et non obèses. La demi-vie d'élimination est prolongée chez les obèses [19]. Ceci conduit à calculer la dose de charge sur le poids total du patient obèse tout en réduisant le débit de perfusion continue ou les doses des réinjections afin de limiter le risque de dépression respiratoire postopératoire. Slepchencko et coll. ont montré que le modèle pharmacocinétique de Gepts établi chez des patients de poids normal permettait d'obtenir avec précision les concentrations de sufentanil chez les patients obèses. Toutefois, au delà d'un indice de masse corporelle supérieur à 40 Kg/m_, ce modèle surestime les concentrations plasmatiques de sufentanil de manière linéaire avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle, probablement en raison d'une augmentation de la clairance hépatique secondaire à une augmentation du débit sanguin hépatique [20].

2.2.1.2.3. Rémifentanil

Egan et coll. ont évalué les propriétés pharmacocinétiques du rémifentanil chez 12 patients obèses et 12 autres de poids normal. Le volume de distribution et la clairance sont identiques dans les deux groupes. Les paramètres pharmacocinétiques sont plus étroitement liés à la masse maigre qu'au poids total. La posologie doit être calculée en fonction du poids idéal, sous peine de surdosage [21].

2.2.1.3. Les curares

Les curares sont des agents hydrosolubles. L'augmentation de l'eau totale (eau intra-vasculaire et extra-cellulaire), qui reste inférieure à celle du tissu adipeux, permet d'expliquer les difficultés d'adaptation posologique. Ces données ainsi que les risques encourus par ce type de patient en cas de curarisation résiduelle justifient amplement le recours systématique au monitorage de la curarisation.

2.2.1.3.1. Atracurium

Les études les plus anciennes montrent que la durée d'action de l'atracurium est indépendante de la constitution corporelle et recommandent de calculer la dose à partir du poids total. Ces études comportent des effectifs de patients assez réduits pouvant expliquer l'absence de différence des durées d'action [22]. Les études postérieures montrent que la

clairance de l'atracurium rapportée au poids est plus faible chez l'obèse [23]. Il a été démontré que la dose nécessaire pour obtenir une dépression de 95 % du twitch était corrélée à la masse maigre [24]. Plus récemment, Kirkegaard et coll. ont démontré que la durée d'action de l'atracurium est prolongée chez les patients obèses lorsque la dose est calculée en fonction du poids total. Ces auteurs ont proposé de calculer la dose d'atracurium en se basant sur le poids total et en retirant 2,3 mg par 10 kg de poids au-dessus de 70 kg [25].

2.2.1.3.2. Cisatracurium

C'est l'un des dix isomères de l'atracurium. Ses propriétés pharmacocinétiques sont similaires à celles de l'atracurium. Son principal intérêt est l'absence d'effet histaminolibérateur ; en revanche sa clairance est affectée en cas d'insuffisance rénale. Leykin et coll. ont étudié les délais et les durées d'action de 0,2 $mg.kg^{-1}$ de cisatracurium administré à des patients obèses (indice de masse corporelle supérieur à 40 Kg/m_) en se basant sur le poids total et sur le poids idéal. Ils ont comparé ces résultats à ceux obtenus chez des sujets de poids normal. On observe une décurarisation retardée chez les patients obèses lorsque la dose est calculée sur le poids total par rapport au sujet de poids normal. En revanche, lorsque la dose est calculée en fonction du poids idéal, la durée d'action est plus courte chez les patients obèses. Ceci peut s'expliquer par le fait que 20 à 40 % de l'augmentation du poids chez l'obèse se fait au profit de la masse maigre [26]. Une adaptation posologique peut être estimée en ajoutant 20 % à la dose calculée sur le poids idéal.

2.2.1.3.3. Rocuronium

Selon une étude de la même équipe, la posologie du rocuronium doit être adaptée au poids idéal chez les obèses morbides (indice de masse corporelle supérieur à 40 Kg/m_) [27].

2.2.1.3.4. Mivacurium

Il subit une hydrolyse par les cholinestérases plasmatiques à une vitesse de 70 à 88 % de celle de la succinylcholine. La posologie doit être basée sur le poids réel du patient [28].

2.2.1.3.5. Succinylcholine

Ce curare dépolarisant a une durée d'action déterminée par le niveau des pseudo-cholinestérases plasmatiques et par le volume extra-cellulaire. L'activité des pseudo-cholinesterases plasmatiques augmente avec l'indice de masse corporelle, ce qui conduit à adapter la dose de succinylcholine au poids total du patient [29]. Ceci ne modifie pas sa durée d'action. La dose permettant d'obtenir un bon relâchement musculaire et des conditions d'intubation optimales est de 1 mg par kg de poids total [30,31].

2.2.1.3.6. Antagonisation des curares

L'antagonisation des curares est recommandée en raison des conséquences potentiellement graves d'une curarisation résiduelle chez ces patients. La posologie de néostigmine doit être calculée en fonction du poids total [32].

2.2.2. Conclusion

Le comportement d'un organisme obèse vis à vis d'un agent pharmacologique donné ne peut être approché que schématiquement.

Une approche plus novatrice est de s'affranchir des modèles pharmacocinétiques et de réaliser une anesthésie à objectif d'effet et non plus de concentration. L'effet recherché est un BIS compris entre 40 et 60, intervalle de valeurs correspondant à une anesthésie de profondeur adéquate. L'anesthésie à objectif d'effet peut être automatisé comme cela a été montré par Liu et coll. [1,2], ce qui évite tout biais lié à une administration manuelle.

2.3. RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE

2.3.1. Bénéfices attendus pour les patients

Utiliser le propofol et le rémifentanil en peropératoire fait partie des pratiques usuelles de l'anesthésie. Le système automatisé d'administration du propofol et du rémifentanil permet d'obtenir une anesthésie dont le niveau est maintenu à un niveau adéquat (cf. 2.4.2. Validation du système d'administration). Ceci réduit les périodes de sur- ou sous-dosage en agents anesthésiques.

2.3.2. Risques prévisibles et connus

Ils correspondent aux effets indésirables du propofol et du rémifentanil, effets essentiellement d'ordre hémodynamique et respiratoire. Ces agents anesthésiques auraient été utilisés si le patient n'était pas inclus dans cette recherche. Le médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient est à même de réduire ces risques.

2.4. DESCRIPTION ET JUSTIFICATION DE LA VOIE D'ADMINISTRATION, DE LA POSOLOGIE, DU SCHEMA D'ADMINISTRATION ET DE LA DUREE DE TRAITEMENT

Le système automatisé d'administration du propofol et du rémifentanil sera utilisé durant l'anesthésie.

2.4.1. Description du système d'administration

Ce système d'asservissement comporte :

- un moniteur d'index bispectral A-2000 Aspect® XP ou (module GE-Datex),
- un ordinateur PC porteur du logiciel Infusion Toolbox 95 (ITB) version 4.10, développé au sein du Département d'Anesthésie-Réanimation du Pr L. Barvais et du Département de Calcul Scientifique de l'Hôpital Universitaire d'Erasme (ULB, Bruxelles, Belgique) et dont le langage de développement est le Visual Smalltalk (VisualAge pour Smalltalk® version 5.5 IBM) [33]. Ce logiciel intègre différents modèles pharmacocinétiques, dont ceux des agents

anesthésiques de courte durée : modèles de Marsh [34] ou de Schnider [35] pour le propofol, modèle de Minto [36] pour le rémifentanil,

- deux seringues électriques de type Asena GH® (Alaris), les communications se faisant via des ports séries RS-232 toutes les 5 secondes. L'outil de pilotage est implémenté par un paramétrage du logiciel Infusion Toolbox 95. Ce paramétrage est réalisé par l'intégration d'un ensemble d'instructions de pilotage de l'Infusion Toolbox décrites en SmallTalk associé à une interface graphique pour l'utilisateur. Le principe de fonctionnement de l'algorithme (contrôle « proportional-differential ») consiste à piloter les seringues électriques de propofol et de rémifentanil en fonction des valeurs de BIS.

Les principales étapes du traitement consistent à :

- mesurer la valeur du BIS en tenant compte de la qualité du signal. Si la qualité du signal n'est pas suffisante (< 50), l'utilisateur est averti et la perfusion est assurée à la même concentration que celle qui précédait cette période (cas du bruit lié au bistouri électrique notamment).
- comparer la valeur mesurée du BIS à l'objectif de 50 :

~ si la valeur relevée est de 50, pas de modification de cible

~ sinon, lancer l'ordre de modification de concentration au «site effet» selon un algorithme proportionnel différentiel qui permet l'augmentation de la concentration cible si le BIS mesuré est supérieur à 50, ou sa diminution dans le cas contraire.

Les paramètres de la « boucle » sont :

- le BIS « nominal » (objectif de BIS imposé au système) fixé à 50,
- pour le propofol, la concentration cible minimale, concentration cible au-dessous de laquelle le système ne pourra pas descendre, est fixée à 1 µg/mL et la concentration cible maximale à 5 µg/mL,
- pour le rémifentanil, la concentration cible minimale est fixée à 3 ng/mL et la concentration cible maximale à 12 ng/mL,
- le délai minimal entre 2 modifications de cible, correspondant au délai nécessaire pour obtenir la concentration d'équilibre au site effet. Ce délai est calculé en utilisant le modèle de Schnider pour le propofol et de Minto pour le rémifentanil. Une nouvelle modification peut avoir lieu seulement si 95 % du temps nécessaire pour obtenir l'équilibre au site effet est atteint,
- l'amplificateur de la correction (Feed-forward) permettant de corriger à tout moment et rapidement la cible de propofol si le BIS dépasse 60.

La mise en route de la « boucle d'asservissement » se fait à l'aide d'une interface graphique qui permet d'indiquer la première concentration cible de propofol.

Une brochure décrivant l'utilisation du dispositif, destinée aux investigateurs, est incluse dans le dossier fourni à l'AFSSAPS.

2.4.2. Validation du système d'administration

La sécurité du système d'administration automatisée du propofol et du rémifentanil repose sur le fait qu'il a été testé sur un banc de simulation pendant plusieurs mois, qu'il a déjà fait l'objet d'une étude clinique et qu'un médecin anesthésiste-réanimateur est présent durant toute l'anesthésie, pouvant interrompre l'étude s'il le juge nécessaire. De plus, les seringues électriques et l'ordinateur fonctionnent avec une batterie permettant de faire face à une coupure électrique accidentelle.

Les principaux résultats de l'étude clinique (Réf CPP : 03 11 65 , Ref l'AFSSAPS : 2004/02/004/C1) qui a comparé 84 patients recevant propofol et rémifentanil administrés par un anesthésiste et 83 patients recevant propofol et rémifentanil administrés par la « boucle d'asservissement » sont :

- la boucle d'asservissement a réalisé l'induction chez tous les patients du groupe sans qu'aucune intervention manuelle n'ait été nécessaire (Tableau 1). L'induction a été plus rapide dans le groupe « boucle d'asservissement » avec moins de temps passé avec un BIS < 40 ou > 70 et moins de *burst suppression*. La quantité de propofol a été similaire dans les deux groupes, celle du rémifentanil plus importante dans le groupe « boucle d'asservissement ».
- l'entretien de l'anesthésie a été réalisé par la « boucle d'asservissement » chez tous les patients sauf dans un cas où le médecin anesthésiste-réanimateur a dû intervenir (modification manuelle du rémifentanil avant l'incision chirurgicale) (Tableau 2). Comme lors de l'induction, les doses pondérées de propofol sont comparables dans les deux groupes alors que les doses de rémifentanil sont plus élevées dans le groupe « boucle d'asservissement ». La proportion du temps d'entretien de l'anesthésie passée en zone de « sédation adaptée » est plus importante dans le groupe « boucle d'asservissement ». Ceci est lié à une moins grande proportion de temps correspondant à une sédation trop importante (BIS < 40) ou trop légère (BIS > 60).
- le délai de réveil est court dans le groupe « boucle d'asservissement » (Tableau 2).
- aucun cas de mémorisation n'a été rencontré.

Tableau 1: Induction anesthésique

	Groupe Manuel (n = 84)	Groupe « boucle d'asservissement » (n = 83)	p
Durée (secondes)	345 (166)	289 (122)	0.01
Propofol (mg/kg)	1.3 (0.7)	1.3 (0.6)	0.88
Rémifentanil (µg/kg)	1.7 (0.8)	2.3 (1.2)	<0.0001
Curare	76 (90%)	76 (90%)	>0.99
Ephédrine	36 (43%)	33 (43%)	0.66
Hypotenseur	1 (1%)	1 (1%)	>0.99
BIS			
BIS < 40 (secondes)	34 (48)	20 (29)	0.02

BIS > 70 (secondes)	8 (21)	2 (7)	0.008
Burst suppression	16 (19%)	7 (8%)	0.04

Valeurs exprimées en moyennes (ET), ou en nombre et (%).

Tableau 2: Entretien de l'anesthésie

	Groupe Manuel (n = 84)	Groupe « boucle d'asservissement » (n = 83)	p
Durées (min)	150 (81)	140 (78)	0.43
Propofol (mg/kg/hr)	5.0 (1.6)	4.7 (1.6)	0.35
Rémifentanil (µg/kg/min)	0.16 (0.07)	0.22 (0.07)	<0.0001
Curare	42 (50%)	46 (55%)	0.48
Ephédrine	29 (35%)	30 (36%)	0.92
Hypotenseur	12 (14%)	14 (17%)	0.40
Délai de réveil (minutes)	11 (5)	10 (4)	0.02
BIS < 40 (secondes)	24 (21)	15 (11)	0.001
40 < BIS < 60 (secondes)	71 (19)	82 (12)	<0.0001
BIS > 60 (secondes)	5 (7)	3 (4)	0.008
Occurrence of SR*	27 (32%)	9 (10%)	<0.0001

Valeurs exprimées en moyennes (ET), ou en nombre et (%).

2.5. CONDITIONS DE REALISATION DE LA RECHERCHE

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Les frais inhérents à la réalisation de ce protocole (médicaments et matériels de surveillance) sont à la charge du promoteur. Aucune indemnisation n'est prévue pour le patient.

2.6. DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER

Seront inclus deux populations de patients :

a) des patients obèses :

- devant bénéficier d'une anesthésie générale avec ventilation contrôlée permettant la réalisation d'une intervention bariatrique (anneau gastrique modulable ou bypass) sous cœlioscopie,
- acceptant de participer à l'étude.

b) des patients de poids normal :

- devant bénéficier d'une anesthésie générale avec ventilation contrôlée permettant la réalisation d'une intervention sus-ombilicale sous coelioscopie (cholécystectomie, cure de hernie hiatale),
- acceptant de participer à l'étude.

Ces deux populations sont appariées sur l'âge [37], principal facteur de confusion. Le sexe est également pris en compte bien que son influence soit discutée [38].

2.7. REFERENCES A LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE ET AUX DONNEES PERTINENTES SERVANT DE REFERENCE POUR LA RECHERCHE

Sont annexés les documents suivants :

- Albertin A, Poli D, La Colla L, Gonfalini M, Turi S, Pasculli N, La Colla G, Bergonzi PC, Dedola E, Fermo I. Predictive performance of 'Servin's formula' during BIS-guided propofol-remifentanil target-controlled infusion in morbidly obese patients. Br J Anaesth 2007;98:66-75

- Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, Muir KT. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 1998;89:562-573

- Liu N, Chazot T, Genty A, Landais A, Restoux A, McGee K, Laloe PA, Trillat B, Barvais L, Fischler M. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. Anesthesiology 2006;104:686-95.

- Liu N, Hamada S, Chazot T, Landais A, Fischler M. Propofol and Remifentanil Guided Solely by the Bispectral Index: Closed-Loop Versus Manual Control. ASA, A854, 2006.

- Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. Anesthesiology 1993;78:657-665

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de l'étude est d'analyser l'influence du surpoids sur la posologie de propofol administrée par le système automatisé pendant la phase d'entretien de l'anesthésie.

3.3. OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires concernent les posologies de propofol et de rémifentanil administrées pendant la phase d'induction de l'anesthésie, la posologie de rémifentanil administrée pendant l'entretien de l'anesthésie, la tolérance hémodynamique peropératoire, les durées de réveil et la performance du système d'administration.

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1. CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal est la posologie de propofol administrée par le système automatisé pendant la phase d'entretien de l'anesthésie.

Les critères secondaires comprennent :

- la posologie de propofol administrée pendant la phase d'induction de l'anesthésie,
- la posologie de rémifentanil administrée pendant les phases d'induction et d'entretien de l'anesthésie,
- le nombre de modifications de cible de propofol et de rémifentanil,
- le nombre d'épisodes d'anomalies hémodynamiques ayant nécessité un traitement,

- le remplissage per et post-opératoire,
- la posologie des catécholamines administrées en peropératoire,
- le temps de réveil (défini comme le délai entre l'arrêt de la perfusion des perfusions de propofol et de rémifentanil et l'extubation),
- l'existence d'une mémorisation explicite.

Par ailleurs, la performance du système d'administration sera analysée.

4.2. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, ouverte, comprenant deux groupes de patients (patients obèses et patients de poids normal) dont l'anesthésie est assurée par la « boucle d'asservissement ».

L'étude, dont la durée correspond à la période comprise entre la signature du consentement (faite le jour de l'intervention) et la visite postopératoire (réalisée le lendemain ou surlendemain de l'anesthésie), comprend les étapes suivantes :

- information concernant le protocole donnée lors de la consultation préanesthésique ou de la visite préanesthésique faite la veille de l'intervention.
- inclusion faite lors de la visite préanesthésique faite le jour de l'intervention.
- prémédication par de la cimétidine effervescente (Tagamet® 200 effervescent).
- monitorage usuel : fréquence cardiaque, (électrocardiogramme 5 dérivations), oxymétrie de pouls, pression artérielle non invasive ou invasive, monitorage de la curarisation, capnographie, fraction inspiratoire d'oxygène, BIS (module GE-Datex).
- induction de l'anesthésie : l'administration automatisée du propofol et du rémifentanil est débutée après une préoxygénation dont la qualité est vérifiée par la mesure de la fraction expirée d'oxygène qui doit être égale ou supérieure à 90%. Un essai de ventilation au masque facial est réalisé après la perte du réflexe ciliaire, il est suivi de l'injection de succinylcholine en cas de difficulté de ventilation au masque ou d'atracurium en cas de succès, et de l'intubation trachéale.
- entretien de l'anesthésie : propofol et rémifentanil sont administrés par le système automatisé sans interruption entre induction et entretien. L'outil d'administration est le même dans les deux groupes : ordinateur PC porteur du logiciel Infusion Toolbox 95 (ITB) version 4.10 (33), modèles pharmacocinétiques de Schnider pour le propofol (35) et de Minto pour le rémifentanil (36), seringues électriques de type Asena GH® (Alaris). La myorelaxation est assurée par de l'atracurium dont la posologie est adaptée aux données du monitorage.
- ventilation mécanique avec les paramètres usuellement utilisés par les investigateurs.
- remplissage peropératoire et support catécholaminergique selon les besoins du patient appréciés par l'anesthésiste.
- transfusion adaptée pour maintenir le taux d'hémoglobine entre 7 à 10 g/dL selon les cas.

- après la fermeture cutanée, les patients reçoivent de l'oxygène pur et l'administration automatisée du propofol et de rémifentanil est arrêtée dans les deux groupes, la myorelaxation est antagonisée si besoin.
- l'extubation a lieu en salle d'opération sauf exception (hypothermie, complication, …).
- séjour en salle de surveillance post-interventionnelle : il comprend les règles usuelles de surveillance postopératoire et la prise en charge de l'analgésie postopératoire qui est identique dans les deux groupes.
- séjour à l'étage d'hospitalisation : les soins sont adaptés aux problèmes médicaux et chirurgicaux de chaque patient. Une visite postopératoire, réalisée à J1 ou J2, recherche une mémorisation explicite en utilisant un questionnaire spécifique (cf. Annexe 1) [39].

4.3. DESCRIPTION DES MESURES PRISES POUR REDUIRE ET EVITER LES BIAIS

Cette recherche ne comporte pas de randomisation, l'administration automatisée du propofol et du rémifentanil limite les biais liées à l'administration « humaine » des agents anesthésiques.

4.4. DESCRIPTION DE LA POSOLOGIE ET DES MODALITES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Le dispositif médical, système automatisé d'administration du propofol et du rémifentanil, a été décrit au paragraphe 2.4.1. Les posologies administrées sont adaptées automatiquement par le dispositif pour maintenir le BIS entre 40 et 60, intervalle considéré comme correspondant à un niveau d'anesthésie satisfaisant.

4.5. DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES ET DESCRIPTION DE LA CHRONOLOGIE ET DE LA DUREE DE TOUTES LES PERIODES DE L'ESSAI, Y COMPRIS LE SUIVI, LE CAS ECHEANT

Pour un patient donné, la durée de la recherche correspond à la période comprise entre la signature du consentement (faite le jour de l'intervention) et la visite post opératoire (réalisée le lendemain ou surlendemain de l'anesthésie). Elle correspond donc à une période d'au maximum 3 jours. Il n'y a pas de suivi au-delà.

Une période de 24 mois est prévue pour la réalisation de la recherche à partir de la date d'acceptation du CCP et de l'AFSSAPS.

4.6. DESCRIPTION DES REGLES D'ARRET DEFINITIF OU TEMPORAIRE

Les règles d'arrêt sont :

- pour la personne : la personne peut décider de retirer sa participation à l'étude soit entre le moment de sa signature et le début de l'anesthésie soit entre le réveil de l'anesthésie et le moment de la visite post-opératoire. Durant l'anesthésie, le médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient peut décider d'arrêter le système automatisé d'administration du propofol et du rémifentanil s'il le juge nécessaire et reprendre une administration manuelle des agents anesthésiques.

- d'une partie ou de la totalité de la recherche : la recherche serait interrompue en cas de survenue d'un dysfonctionnement du système d'administration (arrêt de la perfusion sans alarme), ce qui correspond à un effet indésirable grave dont sera tenu informé le CPP et l'AFSSAPS.

4.7. PROCEDURES DE COMPTABILITE DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Cette question ne se pose dans le cadre de cet essai, l'administration concomitante du propofol et du rémifentanil étant une pratique courante.

4.8. DISPOSITIONS MISES EN OEUVRE EN VUE DU MAINTIEN DE L'INSU ET PROCEDURES DE LEVEE DE L'INSU, LE CAS ECHEANT

La recherche ne comporte pas d'insu.

4.9. IDENTIFICATION DE TOUTES LES DONNEES A RECUEILLIR DIRECTEMENT DANS LES CAHIERS D'OBSERVATION, QUI SERONT CONSIDEREES COMME DES DONNEES SOURCE

Les tableaux suivants comprennent les données recueillies :

Evaluation	Données	Formulation	Nb de digits
Pour l'éligibilité	Centre (nom du)	Texte	10
	Centre	Nombre	2
	Numéro d'entrée	Nombre	3
	Date	Date	XX-YY-200X
	Age	Nombre	3
	Sexe (H/F)	Lettre	1
	Taille (cm)	Nombre	3
	Poids (kg)	Nombre	3
	Masse maigre (impédancemétrie)	Nombre	3
	Classe ASA	Nombre	1
	Pathologie préexistante	Texte libre	50
	Traitement en cours	Texte libre	50
	Commentaires	Texte libre	250

Inclusion – Non inclusion	Données	Formulation	Nb de digits
	Présence des critères d'inclusion (Oui/Non)	Lettre	3
	Présence de critère(s) de non inclusion (Oui/Non)	Lettre	3
	Refus de participer (Oui/Non)	Lettre	3
	Autres raisons	Texte libre	50
	Inclus (Oui/Non)	Lettre	3

Exclusion	Données	Formulation	Nb de digits
	Perte des données (Oui/Non)	Lettre	3
	Non respect du protocole	Lettre	3
	Problème anesthésique	Texte libre	50

	Problème chirurgical	Texte libre	50
	Autres raisons	Texte libre	50

Chirurgie	Heure de début	Heure:minute	XX :XX
	Heure de fin	Heure:minute	XX :XX
	Type d'intervention	Texte libre	50
	Commentaires	Texte libre	250

Anesthésie	Données	Formulation	Nb de digits
Induction	Propofol ($mg.kg^{-1}$)	Nombre	3
	Rémifentanil ($mcg.kg^{-1}$)	Nombre	3
	Célocurine ($mg.kg^{-1}$)	Nombre	3
	Atracurium ($mg.kg^{-1}$)	Nombre	3
	Intervention du médecin anesthésiste-réanimateur sur le système d'administration (Oui/Non)	Lettre	3
	Commentaires	Texte libre	250
Entretien	Durée (minutes)	Nombre	3
	Propofol ($mg.kg^{-1}$)	Nombre	3
	Rémifentanil ($mcg.kg^{-1}$)	Nombre	3
	Atracurium ($mg.kg^{-1}$)	Nombre	3
	Intervention du médecin anesthésiste-réanimateur sur le système d'administration (Oui/Non)	Lettre	3
	Commentaires	Texte libre	250
Prévention de la	Morphine	Nombre	
douleur post-	Paracétamol (Oui / Non)	Lettre	3
opératoire	Kétoprofène (Oui / Non)	Lettre	3
	Néfopam (Oui / Non)	Lettre	3
	Tramadol (Oui / Non)	Lettre	3
	Kétamine (Oui / Non)	Lettre	3
	Commentaires	Texte libre	250
Réveil	Heure de début	Heure:minute	XX :XX
	Prostigmine (Oui/Non)	Lettre	3
	Extubation sur table (Oui/Non)	Lettre	3
	Commentaires	Texte libre	250
Autre traitement			
peranesthésique	Oui/Non	Lettre	3
	Lequel	Texte libre	250
	Pourquoi	Texte libre	250

Hémodynamique	Données	Formulation	Nb de digits
	Hypotension (Oui / Non)	Lettre	3
	Ephédrine (mg)	Nombre	2
	Phényléphrine (µg)	Nombre	4
	Noradrénaline (mg/hr)	Nombre	3
	Hypertension (Oui / Non)	Lettre	3
	Nicardipine (mg)	Nombre	2

	Tachycardie (Oui / Non)	Lettre	3
	Esmolol (mg)	Nombre	3
	Atropine (mg)	Nombre	3
	Commentaires	Texte libre	250
Remplissage	Ringer lactate (ml)	Nombre	4
	Plasmion (ml)	Nombre	4
	Colloïde (ml)	Nombre	4
	Saignement estimé (ml)	Nombre	4
	CG transfusés	Nombre	2
	PFC transfusés	Nombre	2
	Commentaires	Texte libre	250

Réanimation post-opératoire	Données	Formulation	Nb de digits
	Durée de ventilation (minutes)	Nombre	4
	Commentaires	Texte libre	250

Questionnaire de Mémorisation (cf. annexe)	Données	Formulation	Nb de digits
	Q1 (Oui / Non)	Lettre	3
	Q2	Texte libre	250
	Q3	Texte libre	250
	Q4 « douleur » (Oui / Non)	Lettre	3
	Q4 « impossibilité de bouger » (Oui / Non)	Lettre	3
	Q4 « propos des personnes présentes » (Oui / Non)	Lettre	3
	Q4 « bruits » (Oui / Non)	Lettre	3
	Q4 « autre perception » (Oui / Non)	Lettre	3
	Q4 « autre gêne » (Oui / Non)	Lettre	3
	Q4 « pensez-vous avoir rêvé tout cela » (Oui / Non)	Lettre	3
	Q4 « cela a-t-il duré longtemps » (Oui / Non)	Lettre	3
	Q4 « qu'avez-vous ressenti »	Texte libre	250
	Q5 (Oui / Non)		
	Q6	Texte libre	250

5. SELECTION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE

5.1. CRITERES D'INCLUSION

Seront inclus

a) des patients obèses (indice de masse corporelle supérieur à 30 Kg/m_) :

- devant bénéficier d'une anesthésie générale avec ventilation contrôlée permettant la réalisation d'une intervention bariatrique (anneau gastrique modulable ou bypass) sous cœlioscopie,
- acceptant de participer à l'étude.

b) des patients de poids normal (indice de masse corporelle compris entre 18 et 25 Kg/m_) :

- devant bénéficier d'une anesthésie générale programmée permettant la réalisation d'une intervention sus-ombilicale sous coelioscopie.
- acceptant de participer à l'étude.

5.2. CRITERES DE NON-INCLUSION

Ne seront pas inclus les patients répondant aux critères suivants :

- âge inférieur à 18 ans,
- femme enceinte,
- antécédent de troubles neurologiques centraux ou de lésion cérébrale, d'insuffisance respiratoire décompensée, d'insuffisance hépatocellulaire sévère,
- allergie ou au propofol, au sufentanil, au rémifentanil, à la morphine, à un myorelaxant ou à l'un des excipients,
- hypersensibilité connue au sufentanil, au rémifentanil ou à d'autres dérivés du fentanyl,
- allergie au latex,
- présence d'un reflux gastro-oesophagien ou d'une hernie hiatale,
- patients recevant un traitement psychotrope, un agoniste-antagoniste morphinique,
- signes évoquant une difficulté de ventilation au masque ou une difficulté d'intubation (hors obésité).

5.3. PARTICIPATION SIMULTANEE A UNE AUTRE RECHERCHE, PERIODE D'EXCLUSION

Il n'est pas nécessaire de prévoir une période durant laquelle la personne, qui participe à cet essai, ne pourra pas participer à une autre recherche. En effet :

- tout patient inclus doit bénéficier d'une intervention chirurgicale,
- notre recherche ne comprend que des agents anesthésiques banals qui auraient été administrés même si la personne ne participait pas à l'essai.

De la même façon, la personne, qui participe à cet essai, pourrait déjà participer à une autre recherche.

5.4. MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT

L'information concernant le protocole est donnée lors de la consultation préanesthésique ou de la visite préanesthésique faite la veille de l'intervention. La note d'information est remise et expliquée au patient. L'inclusion (signature du formulaire de consentement) est faite lors d'une visite faite le jour de l'intervention. La période de réflexion est comprise, au

minimum, entre la visite préanesthésique effectuée la veille de l'intervention et la visite faite le jour de l'intervention.

6. TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE

Les personnes qui se prêtent à la recherche reçoivent les mêmes agents anesthésiques que s'ils ne participaient pas à celle-ci.

Les médicaments utilisés lors de la recherche sont

- le propofol (Diprivan®, Laboratoire Dakota Pharma) : administration par voie intraveineuse,
- le rémifentanil (Ultiva®, Laboratoire GlaxoSmithKline) : administration par voie intraveineuse.

Tous les autres traitements jugés nécessaire le médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient durant l'anesthésie sont autorisés mis à part la kétamine.

La nature d'un traitement administré durant le protocole autre que ceux mentionnés au chapitre 6. sera indiquée dans le cahier d'observation.

7. EVALUATION DE L'EFFICACITE

7.1. DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE

Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont :

- les posologies de propofol et de rémifentanil administrées,
- l'absence d'intervention du médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient sur le système d'administration du propofol et du rémifentanil,
- les données hémodynamiques, le remplissage, les durées de réveil, l'absence de mémorisation peropératoire,
- la performance de la méthode de perfusion, administration « en boucle » du propofol et du rémifentanil.

7.2. METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE

7.2.1. Méthodes

Le critère principal de jugement est la posologie de propofol administrée pendant l'entretien de l'anesthésie. Elle est recueillie à la fin de chaque anesthésie ainsi que celle du rémifentanil.

Les données cliniques sont recueillies par le médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient (intervention sur le système administration, données hémodynamiques, remplissage, durées de réveil, absence de mémorisation peropératoire).

La performance de la méthode de perfusion, administration « en boucle » du propofol et du rémifentanil, est analysée à partir des fichiers informatiques correspondant à chaque patient, en utilisant les outils statistiques décrits par Varvel [40], initialement prévus pour

l'évaluation des performances des seringues électriques de type AIVOC. Ces outils ont été utilisés depuis pour décrire les performances de certaines boucles fermées. Ainsi, pour le $X^{ième}$ patient (x), chez qui Ni mesures de BIS ont été recueillies, sont calculés :

a) la Performance Error à la Nième mesure de BIS (n) : PExn = (BIS mesuré – BIS cible) / BIS cible x 100, permettant le calcul des 3 valeurs suivantes,

b) la Median Performance Error : MDPEx = Median {PExn, n = 1,…, Ni},

c) la Median Absolute Performance Error : MDAPEx = Median {|PExn|, n = 1,…, Ni},

d) le Wobble = Median {|PExn – MDPEx|, n = 1, Ni}.

La Performance Error est le calcul de l'erreur de BIS par la différence entre la valeur réelle de BIS et la valeur cible déterminée.

La Median Performance Error est une mesure du biais, qui peut être positif ou négatif, et qui représente le « sens » de la Performance Error sur la période étudiée plus que l'importance de cette erreur, qui est évaluée par la Median Absolute Performance Error.

Le Wobble apprécie la variabilité intra-individuelle de la Performance Error, et donc l'oscillation de la courbe de BIS, correspondant à la capacité du système étudié à maintenir stable la variable contrôlée. Ainsi, on peut avoir un Wobble faible malgré une valeur significativement supérieure ou inférieure à la valeur cible.

Le Score Global, qui permet une évaluation globale du système, est calculé selon l'équation suivante : Score Global = (MDAPE + Wobble) / % durée avec un BIS dans l'intervalle 40-60 (MDAPE : Median Absolute Performance Error, Wobble : définitions ci-dessus) [40].

Les autres critères de performance sont le nombre de modifications de cibles de propofol et de rémifentanil, les épisodes d'hypnose inadéquate soit trop légère (BIS supérieur à 70, et BIS supérieur à 60) soit trop profonde (BIS inférieur à 40 pendant l'induction et l'entretien, incidence de silence électrique ou *Burst Suppression Ratio* défini par la survenue de plus de 10% de bouffées de suppression pendant plus d'une minute).

Une analyse de type a été réalisée lors de l'étude de notre premier système d'administration automatisée qui ne s'intéressait qu'à la perfusion de propofol [41]. Cette étude avait bénéficié de l'accord du CPP et de l'AFSSAPS ; (Réf CPP : 03 11 65 , Ref l'AFSSAPS : 2004/02/004/C1).

7.2.2. Calendrier

Le logiciel ITB (Infusion Toolbox 95) effectue un relevé automatique

- des indicateurs donnés par les outils de monitorage avec une fréquence de 5 secondes,
- des informations de pilotage transmises aux pousses seringues pilotant les perfusions de propofol et de rémifentanil.

Ces informations sont stockées sur l'ordinateur supportant le logiciel.

La méthode consiste alors, à la suite de chaque intervention, à transférer ces informations vers une base de données sécurisée où elles seront analysées par des requêtes permettant d'évaluer la performance de l'inclusion.

8. EVALUATION DE LA SECURITE

La sécurité de l'utilisation du système repose sur l'ensemble des mesures mises en œuvre pour le déroulement de l'étude :

- chaque investigateur a reçu une formation de 2 jours au sein du département d'anesthésie de l'hôpital Foch. Cette formation a eu pour objectif l'apprentissage du maniement du système de perfusion automatique des agents anesthésiques et le recueil des données.
- chaque utilisateur a la possibilité grâce aux fonctionnalités de la station ITB de simuler un certain nombre de session avant le démarrage de l'étude.
- chaque utilisateur peut contacter chaque jour un des médecins promoteur (0146252442) ou investigateur de l'hôpital Foch (0146252767) en cas de difficulté.
- les données de chaque intervention sont recueillies dès la fin de l'intervention. Un système de sauvegarde interne à ITB 95 permet de récupérer un fichier manquant avant la session suivante.

Une réunion des investigateurs aura lieu avant la première inclusion et une réunion aura lieu 4 mois après le début des inclusions.

8.1. DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE

Les paramètres qui permettent d'évaluer la sécurité du système sont constitués, pour la partie logicielle, de l'ensemble des messages informant l'utilisateur d'événements particuliers. Ces messages sont décrits dans le manuel de programmation et précisés dans le mode d'emploi. Ils sont systématiquement recueillis par le système et peuvent également être analysés à posteriori.

La présence du médecin anesthésiste-réanimateur auprès de l'opéré tout au long de l'anesthésie permet d'assurer la sécurité du patient, le médecin anesthésiste-réanimateur pouvant intervenir sur le système d'administration (modification des concentrations cibles voire arrêt de l'administration automatisée et relais manuel) s'il le juge nécessaire.

8.2. METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE

L'ensemble des dossiers inclus est envoyé au centre promoteur après chaque inclusion. Les dossiers sont alors analysés, vérifiant la validité de l'inclusion, l'exhaustivité du recueil et la conformité des enregistrements. L'analyse des paramètres enregistrés pendant la période d'étude permet de définir les critères de performance du dispositif d'administration des agents anesthésiques, de vérifier le bon fonctionnement et la bonne utilisation du système d'asservissement. Les éventuelles erreurs sont communiquées aux investigateurs.

Le promoteur a jugé inutile de constituer un comité de surveillance indépendant, les données recueillies n'ayant aucun caractère sensible.

8.3. PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

Les investigateurs utilisent les définitions suivantes :

- Evénement Indésirable (EI) : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à la recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou aux produits sur lesquels porte cette recherche.
- Evénement Indésirable Grave (EIG) : tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables.
- Effet indésirable inattendu : nature, sévérité ou évolution ne concordant pas avec les informations disponibles dans le document technique de référence du système administration automatisé du propofol et du rémifentanil.

En cas de survenue d'un EIG, l'investigateur

- le notifie dans les plus brefs délais au coordinateur (Professeur Marc Fischler, Service d'Anesthésie, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92150 Suresnes, 01 46 25 24 42),
- adresse une fiche de déclaration (Annexe 2) par télécopie au coordinateur (01 46 25 20 88) qui la transmet au promoteur (Hôpital Foch, Unité de Recherche Clinique, Professeur Devillier, 92150 Suresnes). Un rapport écrit suit au plus tard dans les 15 jours consécutifs à la déclaration initiale dans le cas ou toute l'information n'est pas disponible préalablement

Le promoteur informe

- tous les investigateurs de la survenue de l'EIG,
- le Centre de Pharmacovigilance de l'Hôpital A. Paré dans les 48 heures ouvrables par fax au 01 56 09 39 92 pour expertise de l'imputabilité de l'EIG à la recherche. Celui-ci devra valider et informer l'Unité de Recherche Clinique de l'hôpital Foch dans les 48 heures si l'événement grave doit être considéré comme susceptible d'être dû à la recherche,
- l'AFSSAPS et le CPP après avis du Centre de Pharmacovigilance a) sans délai, et au plus tard dans les 15 jours calendaires à compter du moment où le promoteur a eu connaissance pour la 1ère fois des critères minimum permettant la déclaration immédiate de l'EIG, b) sans délai, et au plus tard dans les 7 jours calendaires à compter du moment ou le promoteur a eu connaissance pour la 1ère fois des critères minimum permettant une déclaration immédiate de l'EIG si suspicion d'EIG fatal ou menaçant le pronostic vital.

Dans tous les cas, des informations complémentaires pertinentes seront transmises, dans un nouveau délai de 8 jours à compter des premiers délais.

Enfin, tout problème de sécurité inattendu, qui modifie l'analyse des bénéfices et des risques et qui a un impact sur les personnes qui ont participé à l'essai, sera rapporté sans délai à l'AFSSAPS ainsi que les actions proposées.

8.4. MODALITES ET DUREE DU SUIVI DES PERSONNES SUITE A LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES

L'objet de la recherche étant la période d'anesthésie, il n'y a pas lieu de prévoir des modalités particulières de suivi.

9. STATISTIQUES

9.1. DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES, Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES

La comparaison des variables quantitatives sera réalisée à l'aide d'un test de Mann-Whitney, les variables qualitatives par un test exact de Fisher. Les délais d'extubation seront présentés à l'aide d'une courbe actuarielle de survie et comparés par un log-rank test. Les comparaisons multiples seront réalisées par une ANOVA avec correction de Bonferroni. $P < 0,05$ sera le seuil de significativité.

Une étude intermédiaire sera réalisée 3 mois après le début des premières inclusions afin d'évaluer la qualité du recueil des donnés et d'enregistrement de chaque centre. Ce bilan permettra de préparer la première réunion des investigateurs au $4^{éme}$ mois des inclusions.

9.2. NOMBRE PREVU DE PERSONNES A INCLURE DANS LA RECHERCHE, ET NOMBRE PREVU DE PERSONNES DANS CHAQUE LIEU DE RECHERCHES AVEC SA JUSTIFICATION STATISTIQUE

Le critère de jugement principal est la posologie de propofol administrée par le système automatisé pendant la phase d'entretien de l'anesthésie. La posologie moyenne de propofol est de $4,7 \pm 1,6$ $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ dans une population non sélectionnée d'opérés (Cf. Tableau 2). L'hypothèse retenue est que la technique d'administration correspond à une titration répétée et est donc peu influencée par le poids réel. La posologie de propofol rapportée au poids réel, administrée par le système automatisé pendant la phase d'entretien de l'anesthésie, devrait être inférieure dans le groupe des patients obèses à celle des sujets non obèses. Une différence attendue de 30% conduit à inclure 29 patients par groupe prenant en compte un risque alpha de 0,05 et un risque bêta de 0,9. Dans cette étude, 35 patients devront être inclus dans chaque groupe pour prendre en compte d'éventuels exclusions.

Une période de 24 mois est prévue pour sa réalisation à partir de la date d'acceptation du CCP et de l'AFSSAPS

9.3. DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU

Le seuil de significativité retenu est $P < 0,05$.

9.4. CRITERES STATISTIQUES D'ARRET DE LA RECHERCHE

Une étude intermédiaire sera réalisée 3 mois après le début des premières inclusions afin d'évaluer la qualité du recueil des donnés et d'enregistrement de chaque centre. Ce bilan permettra de préparer la première réunion des investigateurs au 4^{éme} mois des inclusions. Il n'est prévu d'arrêt de la recherche à l'issue de cette étude intermédiaire.

9.5. METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDES

L'analyse porte sur des données recueillies par les investigateurs et sur l'analyse de fichiers informatiques.

Les données manquantes du fait des investigateurs seront retrouvées dans les dossiers médicaux. Les données manquantes dues à la perte de fichiers informatiques entraînent l'exclusion des patients de l'analyse et leur remplacement.

9.6. GESTION DES MODIFICATIONS APPORTEES AU PLAN D'ANALYSE DE LA STRATEGIE INITIALE

Il n'est pas prévu de modification du plan d'analyse.

9.7. CHOIX DES PERSONNES A INCLURE DANS LES ANALYSES

Tous les patients seront analysés.

10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

La confidentialité des données est assurée par le fait que les patients ne sont connus que par leur numéro d'entrée (numéro du centre et numéro d'entrée du patient). Ces éléments sont présents dans le cahier d'observation (cf. 4.9. Identification de toutes les données a recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source) et sont attachés aux fichiers informatiques issus du logiciel Toolbox, permettant le calcul des paramètres de performance du système.

Les données recueillies sont strictement confidentielles. Elles ne sont consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le Promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités sanitaires et judiciaires habilitées. L'identité des participants ne sera révélée dans aucun rapport ou publication résultant de cette étude.

11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Le contrôle-qualité de l'essai est réalisé sous la responsabilité de l'Unité de Recherche Clinique de l'hôpital Foch (Professeur Devillier).

12. CONSIDERATIONS ETHIQUES

La recherche se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques dans le domaine des systèmes d'administration en boucle des agents anesthésiques et fait suite à

des travaux récemment publiés de notre équipe (1,2,41). Elle comporte l'administration des mêmes agents anesthésiques que lors de la pratique clinique habituelle.

Aucune contrainte n'est imposée dans cette recherche.

Les bénéfices attendus sont une meilleure adaptation de la délivrance des agents anesthésiques aux besoins, les risques sont ceux de toute anesthésie.

Ce projet est soumis au Comité de Protection des Personnes Ile de France VIII. Il sera soumis à l'AFSSAPS. Une déclaration à la CNIL sera effectuée selon les procédures de l'hôpital Foch.

Une note d'information et un formulaire de consentement sont fournis dans des documents séparés.

Un rapport final de la recherche sera adressé à l'AFSSAPS dans les 12 mois qui suivront la fin de l'étude.

13. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Les données permettant la réalisation de l'étude sont répertoriées dans le tableau ci-dessous qui donne, pour chaque document, son support, son traitement et son contenu.
Chaque centre investigateur dispose d'une archive sécurisée, accessible uniquement aux investigateurs et permettant le stockage local des données du protocole.

	Support	Traitement	Contenu
Table d'entrée dans la recherche	Numérique	Généré par le centre coordinateur, chaque centre reçoit l'extrait de la table contenant les identifiants à inclure	Pour chaque inclusion, doivent figurer : - le centre dans lequel l'inclusion sera faite, - le numéro d'entrée unique pour le protocole.
Fiches d'inclusion	Papier	Générées par le centre d'investigation principal, elles sont transmises à chaque centre investigateur. L'investigateur en fait alors une sortie papier qui sera renseignée lors du protocole. Elles seront conservées sous forme papier dans l'archive du centre.	Cette fiche contient : - le numéro d'entrée pour le protocole, - le groupe associé au patient, - les informations cliniques nécessaires pour protocole (cf 4.9). Cette fiche ne contient aucune référence à l'identité du patient.
	Numérique	Ces données seront alors retransmises au centre investigateur principal sous forme numérique. Il pourra les rattacher aux données de monitorage par le numéro de randomisation.	

Fiches de consentement	Papier	Produites par le centre investigateur, elles sont archivées par le centre investigateur dans un local sécurisé, accessible uniquement aux investigateurs.	Ce document contient à la fois : - l'identité du patient, - le numéro d'entrée pour le protocole. C'est le seul document permettant de retrouver le patient à partir du numéro d'entrée. Il contient la preuve du consentement du patient et pourra être utilisé en cas d'audit.
Données du monitorage	Numérique	Produites par les ordinateurs utilisés pour l'étude, ces données sont transmises au centre investigateur principal via un canal sécurisé utilisant un protocole de cryptage reposant sur la technologie SSL.	Ces données contiennent : - le numéro d'entrée permettant de les rattacher au protocole, - des informations cliniques sur le patient (age, poids, taille, sexe, score ASA), - des informations concernant la chirurgie, - les données relevées par les appareils de mesure, Ces données ne contiennent pas les informations permettant de connaître l'identité du patient.

Le centre coordinateur dispose de moyens de stockage informatique (base de données), accessibles uniquement aux personnes nommées investigateurs de l'étude. Aucune ne contient de données nominatives des participants.

L'identité des participants ne sera révélée dans aucun rapport ou publication résultant de cette étude.

Le traitement informatisé des données nominatives est conforme aux dispositions de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Chaque participant pourra exercer son droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de la dite loi en s'adressant au médecin qui le suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît votre identité.

14. FINANCEMENT ET ASSURANCE

Un contrat d'assurance, conformément à l'Article L.209-7 du Code de la Santé Publique est souscrit auprès de la SHAM, 18 rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08 (contrat n° 106121) Cette assurance couvre la responsabilité du promoteur et des autres intervenants et peut être consultée à la Délégation de la Recherche de l'Hôpital Foch.

15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Cette étude multicentrique fera l'objet de publications sous formes de communication et d'article original. L'ordre des signataires sera le suivant :

- première position : un médecin du Département d'Anesthésie et de Réanimation de l'Hôpital Européen Georges Pompidou,
- deuxième et troisième position : les Docteurs Liu et Chazot,
- signataires suivants : les médecins de l'Hôpital Européen Georges Pompidou ayant participé à l'étude,
- dernier signataire : Docteur Fischler.

16. LISTE DES ANNEXES

Les références suivantes sont annexées :

- Albertin A, Poli D, La Colla L, Gonfalini M, Turi S, Pasculli N, La Colla G, Bergonzi PC, Dedola E, Fermo I. Predictive performance of 'Servin's formula' during BIS-guided propofol-remifentanil target-controlled infusion in morbidly obese patients. Br J Anaesth 2007;98:66-75
- Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, Muir KT. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 1998;89:562-573
- Liu N, Chazot T, Genty A, Landais A, Restoux A, McGee K, Laloe PA, Trillat B, Barvais L, Fischler M. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. Anesthesiology 2006;104:686-95.
- Liu N, Hamada S, Chazot T, Landais A, Fischler M. Propofol and Remifentanil Guided Solely by the Bispectral Index: Closed-Loop Versus Manual Control. ASA, A854, 2006.
- Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. Anesthesiology 1993;78:657-665

Sont également annexés la liste des investigateurs, le questionnaire concernant la recherche d'une mémorisation explicite peropératoire [39], la fiche de déclaration d'un événement indésirable grave.

17. REFERENCES

1. Liu N, Hamada S, Chazot T, Landais A, Fischler M. Propofol and Remifentanil Guided Solely by the Bispectral Index: Closed-Loop Versus Manual Control. 2006; ASA A854

2. Hamada S, Liu N, Chazot T, Landais A, Trillat B, Beydon L, Fischler M. Administration automatisée du propofol et du rémifentanil guidée par l'index bispectral : comparaison à une perfusion manuelle. 2006; SFAR R385
3. Bray GA. Pathophysiology of obesity. Am J Clin Nutr 1992;55:488S-494S
4. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans. An update. Clin Pharmacokinet 1986;11:199-213
5. Blouin RA, Kolpek JH, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. Clin Pharm 1987;6:706-714
6. Zini R, Riant P, Barre J, Tillement JP. Disease-induced variations in plasma protein levels. Implications for drug dosage regimens (Part II). Clin Pharmacokinet 1990;19:218-229
7. Naeye RL, Roode P. The sizes and numbers of cells in visceral organs in human obesity. Am J Clin Pathol 1970;54:251-253
8. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. Am J Med 1979;67:811-816
9. Stokholm KH, Brochner-Mortensen J, Hoilund-Carlsen PF. Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women. Int J Obes 1980;4:57-63
10. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. J Clin Anesth 2005;17:134-145
11. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical, and anesthetic factors. Anesthesiology 1994;81:410-418
12. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. Anesthesiology 1993;78:657-665
13. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. Anesthesiology 1995;82:1328-1345
14. Servin F. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. Anaesthesia 1998;53 (Suppl 1):82-86
15. Fechner J, Albrecht S, Ihmsen H, Knoll R, Schwilden H, Schuttler J. [Predictability and precision of "target-controlled infusion" (TCI) of propofol with the "Disoprifusor TCI" system]. Anaesthesist 1998;47:663-668
16. Albertin A, Poli D, La Colla L, Gonfalini M, Turi S, Pasculli N, La Colla G, Bergonzi PC, Dedola E, Fermo I. Predictive performance of 'Servin's formula' during BIS-guided propofol-remifentanil target-controlled infusion in morbidly obese patients. Br J Anaesth 2007;98:66-75

17. Shibutani K, Inchiosa MA, Jr., Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). Anesthesiology 2004;101:603-613
18. Salihoglu Z, Demiroluk S, Demirkiran, Kose Y. Comparison of effects of remifentanil, alfentanil and fentanyl on cardiovascular responses to tracheal intubation in morbidly obese patients. Eur J Anaesthesiol 2002;19:125-128
19. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. Anesth Analg 1991;73:790-793
20. Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP, Raucoules-Aime M. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. Anesthesiology 2003;98:65-73
21. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, Muir KT. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 1998;89:562-573
22. Varin F, Ducharme J, Theoret Y, Besner JG, Bevan DR, Donati F. Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. Clin Pharmacol Ther 1990;48:18-25
23. Beemer GH, Bjorksten AR, Crankshaw DP. Effect of body build on the clearance of atracurium: implication for drug dosing. Anesth Analg 1993;76:1296-1303
24. Blobner M, Felber AR, Schneck HJ, Jelen-Esselborn S. [Dose-response relationship of atracurium in underweight, normal and overweight patients]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1994;29:338-342
25. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Severinsen IK, Pedersen HS. Anthropometric variables as predictors for duration of action of atracurium-induced neuromuscular block. Anesth Analg 1996;83:1076-1080
26. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The effects of cisatracurium on morbidly obese women. Anesth Analg 2004;99:1090-1094
27. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. Anesth Analg 2004;99:1086-1089
28. Barrio J, San Miguel G, Molina I, Asensio I, Gramuntell F, Garcia V. [Clinical effect of mivacurium in morbidly obese patients]. Rev Esp Anestesiol Reanim 2006;53:297-300
29. Bentley JB, Borel JD, Vaughan RW, Gandolfi AJ. Weight, pseudocholinesterase activity, and succinylcholine requirement. Anesthesiology 1982;57:48-49

30. Lemmens HJ, Brodsky JB. The dose of succinylcholine in morbid obesity. Anesth Analg 2006;102:438-442
31. Rose JB, Theroux MC, Katz MS. The potency of succinylcholine in obese adolescents. Anesth Analg 2000;90:576-578
32. Kirkegaard-Nielsen H, Lindholm P, Petersen HS, Severinsen IK. Antagonism of atracurium-induced block in obese patients. Can J Anaesth 1998;45:39-41
33. Cantraine FR, Coussaert EJ. The first object oriented monitor for intravenous anesthesia. J Clin Monit Comput 2000;16:3-10
34. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991;67:41-48
35. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 1999;90:1502-1516
36. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 1997;86:10-23
37. Katoh T, Bito H, Sato S. Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. Anesthesiology 2000;92:55-61
38. Kodaka M, Johansen JW, Sebel PS. The influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol. Anesth Analg 2005;101:377-381
39. Leclerc C, Gerard JL, Bricard H. Mémorisation peropératoire. Evaluation de l'incidence chez 326 patients au décours d'une anesthésie générale. Ann Fr Anesth Reanim 2001;20:592-599
40. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. J Pharmacokinet Biopharm 1992;20:63-94
41. Liu N, Chazot T, Genty A, Landais A, Restoux A, McGee K, Laloe PA, Trillat B, Barvais L, Fischler M. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. Anesthesiology 2006;104:686-695

Annexe 1. Liste des médecins investigateurs

Les centres investigateurs sont :

- l'hôpital Foch, Service d'Anesthésie : Drs Liu et Chazot, Pr Fischler,
- l'hôpital Européen Georges Pompidou**,** Département d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale : Drs Dufourcq et Estphan, Pr Journois.

Annexe 2. Questionnaire postopératoire de recherche d'une mémorisation explicite [39]

	Oui	Non
Q1 Acceptez-vous de répondre à un questionnaire concernant votre anesthésie	☐	☐
Q2 Quel est votre dernier souvenir avant de vous être endormi ?		
……		
……		
Q3 Quel est votre premier souvenir après votre réveil ?		
……		
……		
Q4 Vous souvenez-vous de quelque chose pendant l'opération ?		
(l'évocation doit être spontanée)		
- douleur ?	☐	☐
- impossibilité de bouger ?	☐	☐
- propos des personnes présentes ?	☐	☐
- bruits ?	☐	☐
- autre perception ? (toucher, vue, …) ?	☐	☐
- autre gêne ?	☐	☐
En cas de mémorisation :		
- pensez-vous avoir rêvé tout cela ?	☐	☐
- cela a-t-il duré longtemps ?	☐	☐
- qu'avez-vous ressenti ?		
……		
……		
Q5 Dans l'affirmative avez-vous parlé de ces souvenirs au médecin anesthésiste ?	☐	☐
Q6 Avez-vous un commentaire à faire sur votre anesthésie ?		
……		
……		
Q5 Dans l'affirmative avez-vous parlé de ces souvenirs au médecin anesthésiste ?	☐	☐
Q6 Avez-vous un commentaire à faire sur votre anesthésie ?		
……		
……		

Annexe 3. Fiche de déclaration d'un événement indésirable grave

RAPPORT D'EFFET INDESIRABLE GRAVE							
I. INFORMATIONS SUR L'EFFET							
1. Initiales du patient	1a. Pays	2. Date de naissance	2. Age	3. Sexe	4. Début de l'effet	8-12	Cochez toutes les cases appropriées a l'effet indésirable
		xx/xx/xxxx			xx/xx/xxxx		☐ décès
7 + 13 Décrire l'effet (y compris les éventuels examens et / ou résultats de laboratoire)							☐ hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ☐ invalidité ou incapacité ☐ susceptible de mettre la vie en danger
II. INFORMATIONS SUR LE(S) MEDICAMENT(S) SUSPECTS							
14. Medicament(s) suspect(s)					20. Disparition de l'effet après arrêt du traitement ? ☐ OUI ☐ NON ☐ NA		
15. Posologie			16. Voie(s) d'administration		21. Réapparition de l'effet après réintroduction ? ☐ OUI ☐ NON ☐ NA		
17. Indication(s) thérapeutique(s)							
18. Dates du traitement (du / au)					19. Durée du traitement		
III. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) ET ANTECEDENTS							
22. Médicament(s) associe(s) et dates d'administration (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'effet observé)							
23. Antécédents pertinents (par ex : maladies, allergies, grossesse avec date des dernières règles)							
IV. INFORMATIONS SUR LE PROMOTEUR							
24a. Adresse du promoteur					24b. Numéro d'identification de l'effet par le promoteur		
24c. Date de réception par le promoteur					24d. ORIGINE DU RAPPORT ☐ étude ☐ littérature ☐ profession de santé		
Date de rapport					25. Type de rapport ☐ initial ☐ suivi		

RAPPORT D'EFFET INDESIRABLE GRAVE
A. IDENTIFICATION DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE
a) Numéro EudraCT, le cas échéant :
b) Numéro de code du protocole attribué par le promoteur :
B. INFORMATIONS PORTANT SUR LA PERSONNE AYANT PRESENTE L'EFFET INDESIRABLE
c) Numéro de code identifiant la personne qui se prête à la recherche :
d) Poids :
e) Taille :
C. MEDICAMENT(S) EXPERIMENTAL(AUX) SUSPECTE(S)
f) Nom :
g) Dénomination commune internationale :
h) Numéro de lot :
i) Dosage :
j) Évaluation du lien de causalité par l'investigateur :
k) Évaluation de lien de causalité par le promoteur :
l) Commentaires pertinents :
D. INFORMATIONS PORTANT SUR L'EFFET INDESIRABLE GRAVE INATTENDU
m) Date et horaire de résolution ou durée de l'effet indésirable :
n) Durée de survenue de l'effet indésirable :
o) Pays dans lequel l'effet est survenu :
PORTANT SUR LE NOTIFICATEUR
p) Nom :
q) Adresse :
r) Numéro de téléphone :
s) Profession (préciser la spécialité) :